

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

1

51

Int. Cl. 2:

C 07 F 9/38

19

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 27 33 658 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 33 658

21

Aktenzeichen:

P 27 33 658.9

22

Anmeldetag:

26. 7. 77

23

Offenlegungstag:

9. 2. 78

24

Unionspriorität:

22 23 31

27. 7. 76 Großbritannien 31339-76

11. 10. 76 Großbritannien 42222-76

20. 6. 77 Großbritannien 25700-77

52

Bezeichnung:

Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende pharmazeutische Mittel

71

Anmelder:

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (Japan)

74

Vertreter:

Tiedtke, H., Dipl.-Ing.; Bühling, G., Dipl.-Chem.; Kinne, R., Dipl.-Ing.; Grupe, P., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder:

Kuroda, Yoshio, Osaka; Okuhara, Masakuni, Ikeda; Iguchi, Eiko, Osaka; Aoki, Hatsuo, Ikeda; Imanaka, Hiroshi, Osaka; Kamiya, Takashi, Suita; Hashimoto, Masashi, Toyonaka; Hemmi, Keiji, Kyoto; Takeno, Hidekazu, Nara (Japan)

DE 27 33 658 A 1

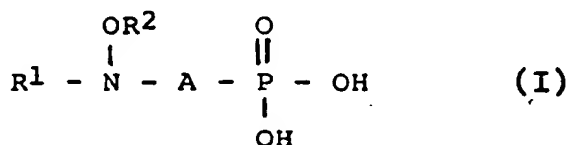
B 8335

28.07.77
- 2 -

2733658

Patentansprüche

1. Phosphonsäurederivate der Formel:



in der R^1 für Wasserstoff oder Acyl, R^2 für Wasserstoff, Niederalkyl, Ar-niederalkyl oder Acyl steht und A eine niedere Alkylen-, niedere Alkenylen- oder niedere Hydroxyalkylengruppe ist

und deren Ester (der Phosphonogruppe) und pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen in Formel (I) $\text{R}^1 = \text{Acyl}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ und A = Niederalkylen, Niederalkenylen oder Nieder-hydroxyalkylen sind und deren pharmazeutisch akzeptable Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch anorganische Salze der Verbindungen und vorzugsweise durch Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- und Ammoniumsalze gebildet werden.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch organische Salze und vorzugsweise durch Salze aus der Gruppe Äthanolaminsalz, Äthylendiaminsalz, N,N-Dibenzyläthylendiaminsalz und Argininsalz gebildet werden.

5. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Alkylenrest ist.

709886/0720

25.07.77: B 8335

2733658

- 8 -
2

6. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ein niederer Alkanoylrest und A ein niederer Alkylrest ist, wobei R^1 und A vorzugsweise durch Formyl bzw. Acetyl und Trimethylen gebildet werden.

5

7. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure als Verbindung nach Anspruch 6.

8. Verbindungen nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz der Verbindungen durch Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Ammonium-, Äthanolamin-, Äthylendiamin-, N,N'-Dibenzyläthylendiamin- oder Argininsalz gebildet wird.

9. 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure und deren Salze, insbesondere Natriumsalz, als Verbindungen nach Anspruch 6.

10. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß A durch einen niederen Alkenylenrest und R^1 vorzugsweise durch einen niederen Alkanoylrest gebildet wird und A und R^1 insbesondere Propenylen und Formyl oder Acetyl bedeuten und deren Salze, insbesondere Natrium- oder Kaliumsalze.

25

11.

3-(N-Formyl- und 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure und deren Salze, insbesondere die Natrium- oder Kaliumsalze der Formylverbindung und das Kaliumsalz der Acetylverbindung als Verbindungen nach Anspruch 10.

30

12. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Hydroxyalkylenrest und R^1 vorzugsweise ein niederer Alkanoylrest ist und A und R^1 insbesondere Hydroxytrimethylen und Formyl oder Acetyl bedeuten

35

709886/0720

- 4 -
3

2733658

und deren Salze insbesondere Natrium- oder Ammoniumsalze.

13. 3-(N-Formyl- und 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure und deren Salze, insbesondere das Natrium- und Ammoniumsalz der Formylverbindung sowie das Natriumsalz der Acetylverbindung.
14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $R^1 = H$ ist.
15. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl R^1 als auch R^2 Wasserstoff bedeuten.
16. Verbindungen nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Alkylenrest ist.
17. (N-Hydroxylamino)-niederalkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure (und deren Salze) als Verbindungen nach Anspruch 16.
18. Verbindungen nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Alkenylenrest ist.
19. (N-Hydroxylamino)-niederalkenylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propenylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-Hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure (und deren Salze) als Verbindungen nach Anspruch 18.
20. Verbindungen nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Hydroxyalkylenrest ist.
21. (N-Hydroxylamino)-hydroxyniederalkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-hydroxypropylphosphonsäure und insbesondere 2-Hydroxy-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure (und deren Salze) als Verbindungen nach Anspruch 20.

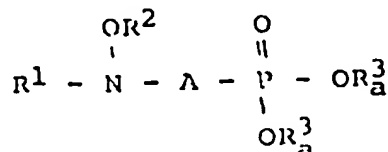
709886/0720

28.07.77

- 8 -
4

2733658

22. Verbindungen nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Veresterung an der Phosphonogruppe und insbesondere durch die Formel:



10

wobei R^1 , R^2 und A die in Anspruch 1 und vorzugsweise die in Anspruch 20 genannte Bedeutung haben und R_a^3 ein Esterrest ist.

15

23. Verbindungen nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß R_a^3 ein Niederalkyl-, Ar-niederalkyl- bzw. -aryl- oder Arylrest oder ein Rest einer Silylverbindung ist, die jeweils Substituenten aufweisen können.

20

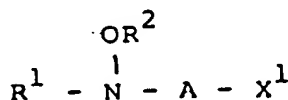
24. Verbindungen nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ein niederer Alkanoylrest und A ein niederer Alkylenrest, ein niederer Alkenylenrest oder ein niederer Hydroxyalkylenrest ist und R^1 und A vorzugsweise durch Formyl oder Acetyl und Trimethylen, Propenylen oder Hydroxytrimethylen gebildet werden.

25

25. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

30

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

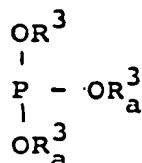


35

- 5 -

in der R^1 , R^2 und A die angegebene Bedeutung haben und X^1 ein Säurerest ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:

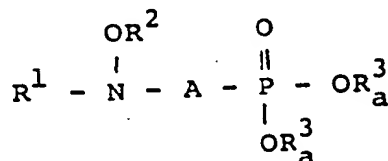
5



10

umsetzt, wobei R^3 Wasserstoff oder den Rest eines Esters und R_a^3 einen Esterrest bedeuten, unter Erzielung einer Verbindung der Formel

15

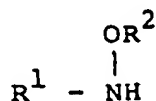


20

wobei R^1 , R^2 , A und R_a^3 die bereits genannte Bedeutung haben; oder

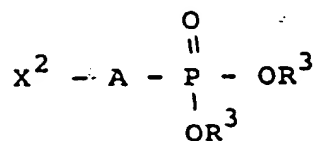
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der R^1 und R^2 die bereits angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel:

30



35

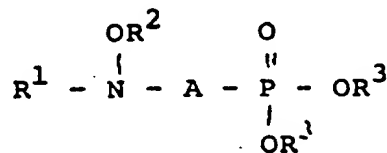
umsetzt, wobei R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben und X^2 ein Säurerest ist, unter Erzielung einer

- 7 -
6

2733658

Verbindung der Formel:

5

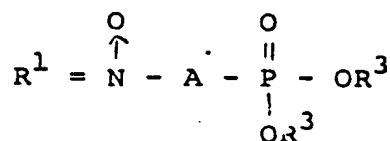


wobei R^1 , R^2 , R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

10

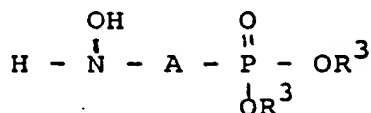
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

15



hydrolysiert, wobei R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben, unter Erzielung einer Verbindung:

20

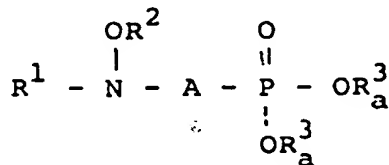


25

in der R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

30

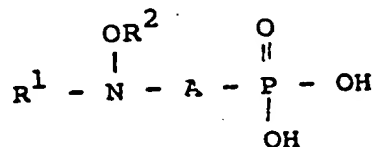


35

- 8 -
7

hydrolysiert, wobei R^1 , R^2 , R_a^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben, unter Erzielung einer Verbindung der Formel:

5

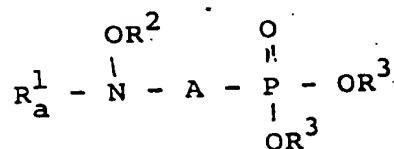


10

wobei R^1 , R^2 und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

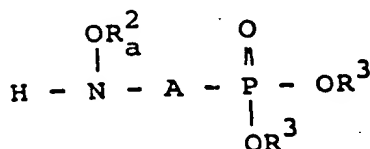
15



20

hydrolysiert, wobei R^2 , R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben und R_a^1 ein Acylrest ist, unter Erzielung einer Verbindung der Formel:

25

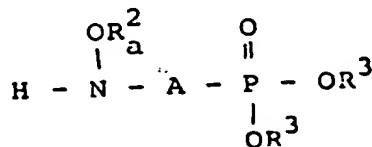


wobei R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben und R_a^2 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder

30

f) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

35



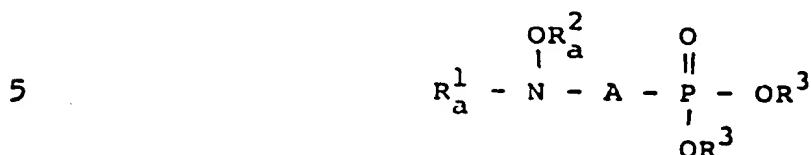
28.07.77

B 8335
2733658

8

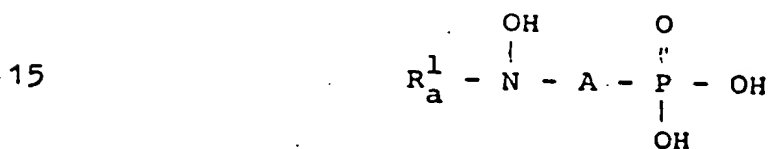
- 9 -

mit einem Acylierungsmittel zu einer Verbindung der Formel:

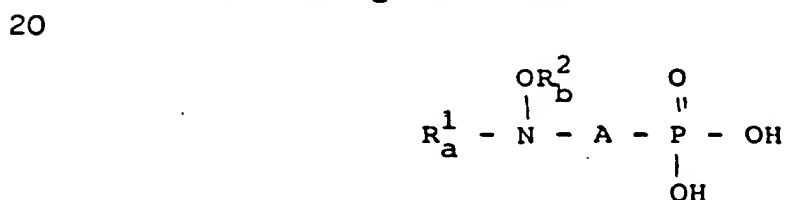


10 umgesetzt, wobei R_a^1 , R_a^2 , R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

g) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

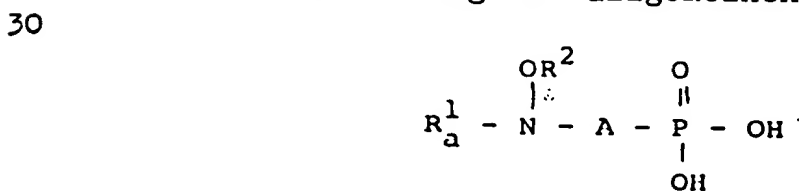


mit einem Acylierungsmittel umgesetzt unter Erzielung einer Verbindung der Formel:



25 in der R_a^1 , R_b^2 und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

h) eine Verbindung der allgemeinen Formel:



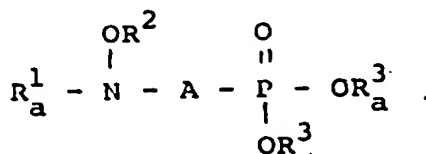
35 oder ein Salz oder reaktives Derivat an der Phosphonogruppe derselben mit einem Veresterungsmittel umgesetzt

709886/0720

- 10 -
9

unter Erzielung einer Verbindung der allgemeinen Formel:

5

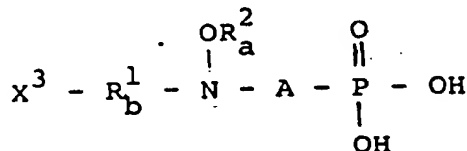


wobei R_a^1 , R^2 , R^3 , R_a^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

10

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

15



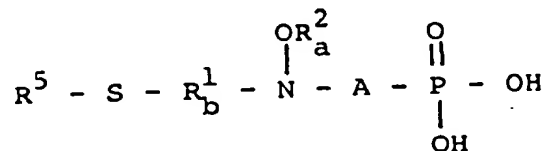
in der R_a^2 und A die bereits angegebene Bedeutung haben, R_b^1 ein 1-Oxo-alkylenrest ist und X^3 einen Säurerest darstellt, mit einer Verbindung der Formel:

20



umsetzt, wobei R^5 ein niederer Alkylrest ist, unter Erzielung einer Verbindung der Formel:

25



30

in der R_b^1 , R_a^2 , R^5 und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

35

j) daß man einen 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)propylphosphonsäure erzeugenden, zum Genus der Streptomyces, insbesondere Streptomyces rubellomurinus oder

28.07.77 B 8335

- 11 -
10

2733658

Streptomyces rubellomirinus Unterform indigoferus gehörenden Stamm in einem wässrigen Nährmedium unter aeroben Bedingungen kultiviert, bis dem Medium eine wesentliche antibiotische Aktivität erteilt ist, unter Erzielung des Antibiotikums, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure; oder

- 10 k) daß man einen 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure bzw. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure erzeugenden, zum Genus der Streptomyces, insbesondere Streptomyces lavendulae gehörenden Stamm in einem wässrigen Nährmedium unter aeroben Bedingungen kultiviert, bis dem Medium eine wesentliche antibiotische Aktivität verliehen ist, unter Erzielung des Antibiotikums, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure bzw. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure; oder
- 15
- 20 1) daß man einen 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure erzeugenden, zum Genus der Streptomyces, insbesondere Streptomyces rubellomirinus Unterform indigoferus gehörenden Stamm in einem wässrigen Nährmedium unter aeroben Bedingungen kultiviert, bis dem Medium eine wesentliche antibiotische Aktivität erteilt ist, unter Erzielung des Antibiotikums, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure.
- 25
- 30 26. Pharmazeutische Mittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an zumindest einer Verbindung nach Anspruch 1 oder insbesondere nach Anspruch 2 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.
- 35 27. Pharmazeutische Mittel nach Anspruch 26, gekenn-

28.07.77 B 8335

- 1/2 -

2733658

11

zeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Formel (I), bei der R^1 ein niederer Alkanoylrest ist und A einen niederen Alkylenrest, niederen Alkenylenrest oder niederen Hydroxyalkylenrest darstellt.

5

28. Pharmazeutische Mittel nach Anspruch 27, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Formel (I), bei denen R^1 ein Formyl- oder Acetylrest ist und A einen Trimethylen-, Propenylen- oder Hydroxytrimethylenrest bedeutet.

10

29. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 zur Bekämpfung bakterieller Prozesse.

TIEDTKE - BÜHLING - KINNE - GRUPE

12

2733658

Patentanwälte:
Dipl.-Ing. Tiedtke
Dipl.-Chem. Bühlung
Dipl.-Ing. Kinne
Dipl.-Ing. Grupe

Bavariaring 4, Postfach 20 24 03
8000 München 2

Tel.: (0 89) 53 96 53 - 56

Telex: 5 24 845 tipat

cable. Germaniapatent München
26. Juli 1977

B 8335/case 1720

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka-shi, Japan

Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate,
Verfahren zur Herstellung derselben und diese
enthaltende pharmazeutische Mittel

V

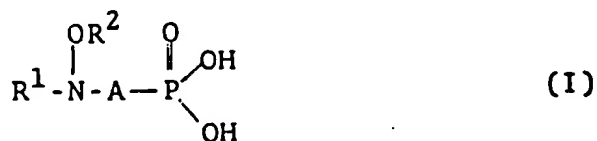
709886/0720

5 Gegenstand der Erfindung sind neue Hydroxylamino-
hydrocarbylphosphonsäurederivate sowie Ester und Salze der-
selben, die insbesondere antimikrobielle Wirksamkeiten
gegenüber unterschiedlichen pathogenen Mikroorganismen
aufweisen sowie Verfahren zur Herstellung derselben und
diese enthaltende pharmazeutische Mittel.

10 Die neuen Verbindungen sind für die therapeutische
Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier
geeignet.

15 Gemäß der Erfindung werden Verbindungen vorgesehen,
die als Antibiotika brauchbar sind, sowie Verbindungen, die
zur Bereitung antimikrobieller Stoffe dienen. Die Erzeu-
gung dieser Verbindungen umfaßt sowohl synthetische
als auch Fermentationsprozesse durch Züchtung von Stäm-
men vom Genus der Streptomyces in einem geeigneten Nähr-
medium. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel
20 können ein oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe der
Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate und deren
Estern und Salzen enthalten.

25 Die erfindungsgemäßen Hydroxylaminohydrocarbyl-
phosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel:



30 in der R¹ Wasserstoff oder Acyl bedeutet;
R² für Wasserstoff, Niederalkyl, Ar-niederalkyl oder
Acyl steht und

35 A ein niederer Alkylenrest, niederer Alkenylenrest oder
niederer Hydroxyalkylenrest ist.